

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2004 年 2 月 12 日 (12.02.2004)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2004/012743 A1

- (51) 国際特許分類: A61K 31/59, A61P 17/06, 43/00
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2003/009814
- (22) 国際出願日: 2003 年 8 月 1 日 (01.08.2003)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願2002-224297 2002 年 8 月 1 日 (01.08.2002) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 中外製薬株式会社 (CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA) [JP/JP]; 〒115-8543 東京都北区浮間 5 丁目 5 番 1 号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 島岡 伸 (SHI-MAOKA, Shin) [JP/JP]; 〒412-8513 静岡県 御殿場市 駒門 1 丁目 1 3 5 番地 中外製薬株式会社内 Shizuoka (JP).
- (74) 代理人: 社本 一夫, 外 (SHAMOTO, Ichio et al.); 〒100-0004 東京都千代田区大手町二丁目 2 番 1 号 新大手町ビル 206 区 ユアサハラ法律特許事務所 Tokyo (JP).
- (81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- 添付公開書類:
— 国際調査報告書
- 2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: ANTIPSORIATIC AGENT

(54) 発明の名称: 乾癬治療剤

(57) Abstract: A drug effective for psoriasis treatment is synthesized. In particular, an antipsoriatic agent comprising 2β-(3-hydroxypropyloxy)-1α,25-dihydroxyvitamin D₃ as an active ingredient is provided.

(57) 要約:

本発明の目的は、乾癬治療に有効な薬剤を合成することである。

本発明により、2β-(3-ヒドロキシプロピルオキシ)-1α,25-ジヒドロキシビ
タミン D₃ を有効成分とする乾癬治療剤が提供される。

明細書

乾癬治療剤

5

技術分野

本発明はビタミンD誘導体を有効成分として含有する乾癬治療剤に関する。

背景技術

- 10 乾癬は慢性難治性の皮膚疾患で、皮膚細胞の異常増殖を特徴とする。その病因は未だ明らかではないが、皮膚細胞の正常な増殖機構および分化機構からの逸脱が主要な原因と考えられている。乾癬は近年増加傾向にあり、通常は、境界明瞭な丘疹ないし紅斑で厚い鱗屑を伴い、慢性に経過するものが大半で、これを尋常性乾癬という。尋常性乾癬に対して、紅斑の上に膿ほうを形成するものを膿ほう
- 15 性乾癬という。膿ほう性乾癬は、広範囲に生じて全身症状を伴う汎発型（Z u m b u s h型）と手足など小範囲に生じる限局型（B a r b e r型）とに分けられる。乾癬はときに手足、肘、膝などの諸関節の発赤、腫脹や変性、強直をきたすことがあり、これを関節症性乾癬という。

- 乾癬の治療法としては、コルチコステロイド外用剤、光化学療法（P U V A）
- 20 、レチノイド内服等が行なわれている。しかしながら、これらの治療法では必ずしも満足しうる治療効果が得られていない。近年、活性型ビタミンD₃として知られる1 α , 25-ジヒドロキシビタミンD₃やカルシポトリオール（calcipotriol）等が、ケラチノサイトの増殖抑制活性を有し、乾癬の治療薬として有用であることが示されている（欧州特許公開第1 2 9 0 0 3号、“Vitamin D in Derm
- 25 atology” edited by Knud Kragballe (2000), Marcel Dekker Inc. および Drug s 43(3), 415-429(1992)) が、依然として、より強力で有効な薬剤が望まれている。

2位に置換基を有するビタミンD誘導体である2 β -（3-ヒドロキシプロピルオキシ）-1 α , 25-ジヒドロキシビタミンD₃は、カルシウム調節作用を有すること（

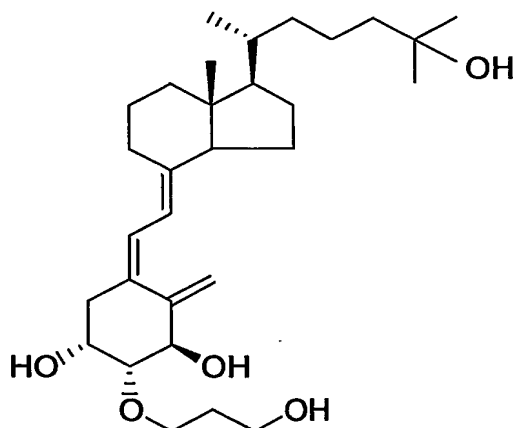
特開昭 61-267549号)、骨癒合促進作用を有すること(特開平 8-12580号)等が知られているが、乾癬治療剤としての用途については全く知られていなかった。

5 発明の開示

上述したように、現在までの乾癬の治療法や治療薬は、必ずしも常に満足し得るものとはいえず、より強力で有効な治療法や治療薬が望まれていた。本発明は、乾癬に対して有効な治療薬と治療法を提供することを目的とする。

10 本発明者は、 2β -(3-ヒドロキシプロピルオキシ)- $1\alpha,25$ -ジヒドロキシビタミン D_3 のケラチノサイトに対する増殖抑制作用を検討した結果、驚くべきことに、この化合物が活性型ビタミン D_3 に比べて極めて強い抑制作用を有することを見だし本発明を完成した。

すなわち、本発明は、一般式 (I)

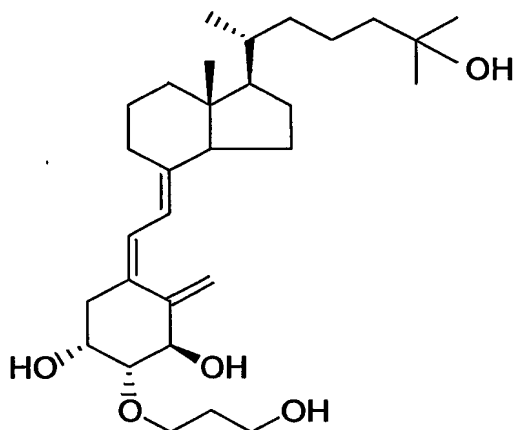


15 で表される化合物を有効成分として含有する乾癬治療剤を提供するものである。

また、本発明の乾癬治療剤は、ケラチノサイトの増殖を抑制することが好ましい。

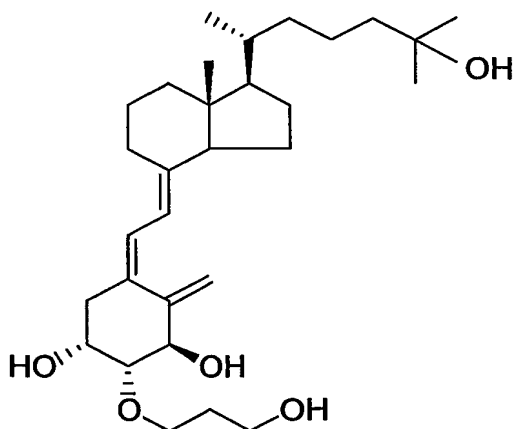
20 本発明の乾癬治療剤は、ヒトのみならず動物に投与してもよい。

本発明の別の側面によれば、ヒトあるいは動物の乾癬の治療法であって、こうした治療を必要とするヒトあるいは動物に対して、治療上有効量の一般式 (I)



で表される化合物を投与することを含む方法が提供される。

5 本発明のさらに別の側面によれば、一般式 (I)



で表される化合物の乾癬治療剤の製造への使用が提供される。

10

図面の簡単な説明

図1は、活性型ビタミンD₃ (図中「1,25D3」と示す) と 2β-(3-ヒドロキシプロピルオキシ)-1α,25-ジヒドロキシビタミンD₃ (図中「ED-71」と記す) による培養ヒトケラチノサイトの増殖抑制効果を示すグラフである。図中、黒菱形は活性型ビタミンD₃を表し、白丸はED-71を表す。

15

発明を実施するための好適な形態

なお、本出願が主張する優先権の基礎となる出願である特願2002-224297号の開示は全て引用により本明細書の中に取り込まれる。

一般式(I)で表される化合物、すなわち 2β -(3-ヒドロキシプロピルオキシ)- 1α ,25-ジヒドロキシビタミン D_3 、の合成方法は特に限定されるものではないが、例えば、特開昭61-267549号公報記載の方法で合成できる。

本発明に係る乾癬治療剤は、経口的、非経口的（皮下注射、静脈内注射、筋肉注射、腹腔内注射等）、経腸的または局所的に投与することができる。外用剤などにより局所投与することが好ましいが、経口剤あるいは注射剤等として全身投与してもよい。また、経口、注射あるいは外用等の投与法を適宜組合せて用いることも可能である。

本発明の乾癬治療剤は、有効成分と共に薬学的に許容し得る担体または希釈剤を含んでもよい。こうした担体または希釈剤としては、賦形剤（デンプン、ラクトース等）、崩壊剤（アルギン酸等）、滑沢剤（ステアリン酸、タルク等）、結合剤（スターチ等）、酸化防止剤（アスコルビン酸等）、乳化剤（ポリソルベート等）、界面活性剤（ソルビタンモノエステル等）、保存剤（安息香酸）、香料、着色剤等が挙げられる。さらに、他の治療成分を含有してもよい。

本発明の乾癬治療剤は、経口投与、経腸投与、非経口（皮下、筋肉内および静脈内を含む）投与、外用等の投与経路等に応じて、適当に製剤化することができる。

経口投与のためには、例えば、錠剤、カプセル剤、粉剤、散剤、顆粒剤、シロップ剤、エリキシル剤等に製剤化することができる。また非経口投与のためには、液体あるいは懸濁液等の注射剤に製剤化することができる。局所的に外用投与するためには、例えば、軟膏、クリーム、ローション等に製剤化することができる。経腸投与するためには、坐剤、浣腸等に製剤化することができる。

本発明の乾癬治療剤の投与量は、疾患の状態、投与対象の体重、年齢、投与経路、剤型等により適宜選択することができる。動物に投与する場合には、個体の体重にも大きく影響される。通常ヒト成人に対しては、経口投与の場合は、有効成分として 2β -(3-ヒドロキシプロピルオキシ)- 1α ,25-ジヒドロキシビタミン

D₃を、1日0.0001 μ g \sim 1,000 μ g、好ましくは0.001 μ g \sim 100 μ g、より好ましくは0.01 μ g \sim 10 μ g、最も好ましくは0.1 μ g \sim 1 μ gの範囲から選択でき、1日1 \sim 3回に分けて使用することができる。軟膏剤等の外用剤の場合には、有効成分として、1日0.0001 μ g \sim 10,000 μ g、好ましくは0.001 μ g \sim 1,000 μ g、より好ましくは0.01 μ g \sim 100 μ g、最も好ましくは0.1 μ g \sim 25 μ gの範囲から選択できる。

実施例

以下の実施例、製造例により本発明をさらに詳細に説明する。

10 (実施例1)

培養ヒトケラチノサイトに対する2 β -(3-ヒドロキシプロピルオキシ)-1 α ,25-ジヒドロキシビタミンD₃(以下「ED-71」と記す)の増殖抑制効果を検討した。

96ウェルプレート(COSTAR 3595)の各ウェルにKGM-2培地を加え、ヒト成人由来ケラチノサイト(Clonetics社)を、1 \times 10³/ウェルの細胞数で播種した。その後、最終濃度が1 \times 10⁻¹⁰mol/L、1 \times 10⁻⁹mol/L、1 \times 10⁻⁸mol/L、1 \times 10⁻⁷mol/Lとなるように、各ウェルに活性型ビタミンD₃(1 α ,25-ジヒドロキシビタミンD₃, Solvay Pharmaceuticals社製)或いはED-71(中外製薬株式会社にて製造)を添加し、KGM-2培地で、細胞濃度1 \times 10³/200 μ l/ウェルにて、3日間37 $^{\circ}$ C、5% CO₂、95% airで培養した。³Hチミジンを7.4kBq/ウェルで添加し、更に1日間培養した。培地を除去し、0.05%トリプシン/EDTA(GIBCO BRL)で細胞を剥がした後、細胞に取り込まれた³Hチミジンの量を液体シンチレーションカウンター(1450マイクロベータ、Wallac社)で測定した。活性型ビタミンD₃やED-71を添加しないこと以外は上記と同様に培養・処理した細胞を、コントロールとした。

25 結果を図1に示す。図1においては、各薬物で処理した細胞の³Hチミジン取り込み量を、コントロール細胞の³Hチミジン取り込み量に対する百分率で表す。

図1から明らかなように、活性型ビタミンD₃のIC₅₀(mol/L)値は、3.05 \times 10⁻⁸mol/Lであったのに対して、ED-71のIC₅₀(mol/L)値は、<1.0 \times 10⁻¹⁰mol/Lであつ

た。

下記の計算式に従って、ED-71のヒトケラチノサイト増殖抑制活性を、活性型ビタミンD₃に対する相対値として算出すると、305.23以上であった。

$$\text{相対値} = (\text{活性型ビタミンD}_3\text{のIC}_{50}\text{ 値}) / (\text{ED-71のIC}_{50}\text{ 値})$$

- 5 この結果は、ED-71が、活性型ビタミンD₃に比較して、極めて強力なケラチノサイト増殖抑制作用を有することを示す。

(実施例2)

ヘアレスマウスを用いて、経皮投与および経口投与によるED-71の効果を検討した。

- 10 ビタミンD₃誘導体をヘアレスマウスに経皮投与すると表皮が肥厚することが報告されている (British Journal of Dermatology 1995; 132: 841-852)。活性型ビタミンD₃ (1 α , 25-ジヒドロキシビタミンD₃) およびED-71をヘアレスマウスの単回経皮投与した結果、ED-71は活性型ビタミンD₃よりも低い用量で表皮を肥厚させた。さらに、活性型ビタミンD₃およびED-71をヘアレスマウスに
15 日間経口投与した結果、ED-71は活性型ビタミンD₃よりも低い用量で表皮を肥厚させた。このように、ED-71は経皮投与および経口投与でも効果があることを示唆する結果が得られた。

(製剤例1)

- 20 下記処方の親水性軟膏にED-71 (0.5mg) を混和し、1g 当りED-71を0.5 μ g含有する親水性軟膏を得る。

白色ワセリン	250g
ステアリルアルコール	220g
プロピレングリコール	120g
25 ラウリル硫酸ナトリウム	15g
パラオキシ安息香酸エチル	0.25g
パラオキシ安息香酸プロピル	0.15g
精製水	適量
全量	1000g

(製剤例 2)

中鎖脂肪酸のトリグリセライド 60g に ED-71 を 1.0mg 溶解し、安定化剤としてソルビン酸を 30mg 加えて、常法に従ってゼラチン皮膜軟カプセル製造機により、1カプセル当り ED-71 を $1.0\mu\text{g}$ 含有する軟カプセル剤を得る。

5

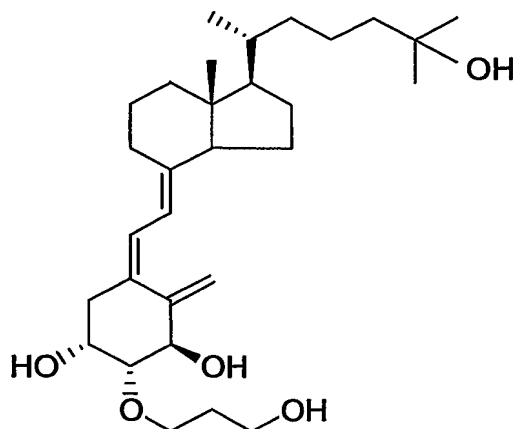
産業上の利用の可能性

上述のように、 $2\beta-(3\text{-ヒドロキシプロピルオキシ})-1\alpha,25\text{-ジヒドロキシビタミン D}_3$ は優れたケラチノサイト増殖抑制作用を有し、この化合物を有効成分とする本発明の治療剤は乾癬治療に有用であると期待される。

10

請求の範囲

1. 一般式 (I)



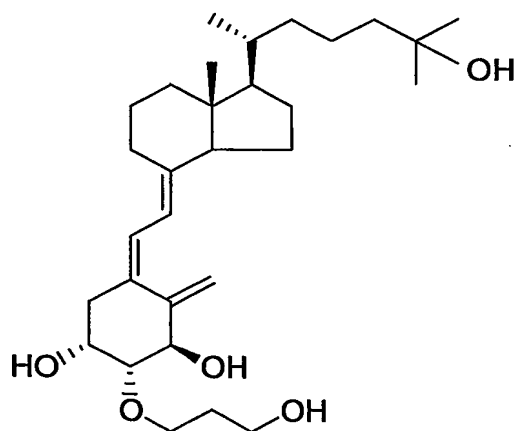
5

で表される化合物を有効成分として含有する乾癬治療剤。

2. ケラチノサイトの増殖を抑制することを特徴とする請求項1に記載の乾癬治療剤。

3. 乾癬の治療方法であって、そうした治療を必要とする対象に、

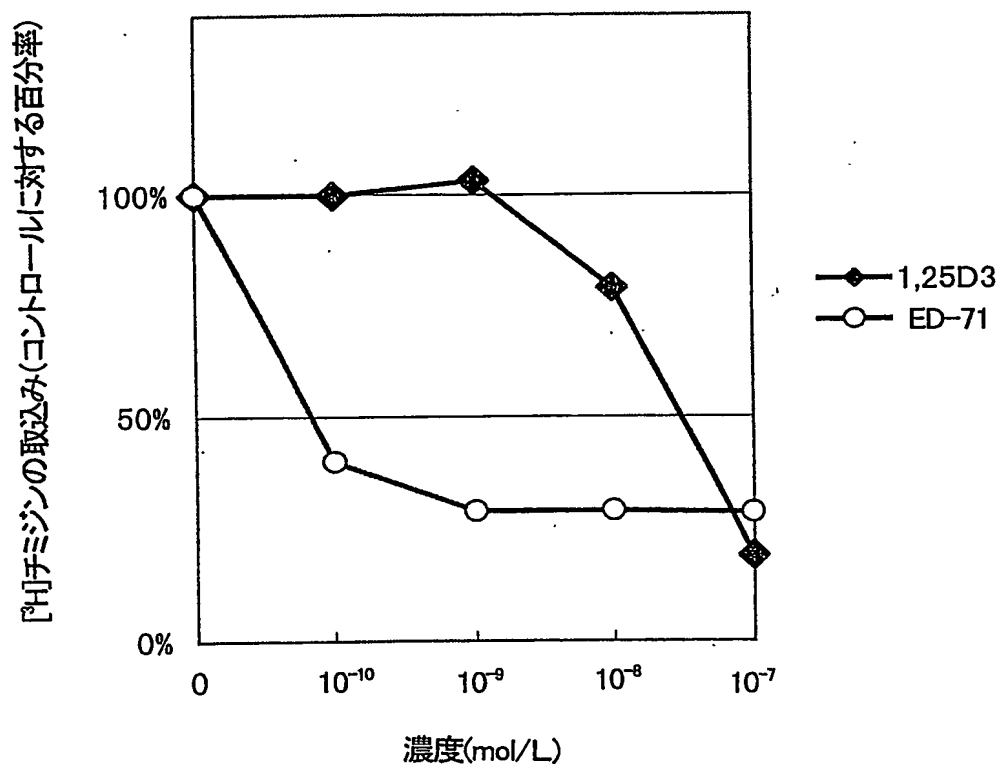
10 一般式 (I)



で表される化合物を有効量投与することを含む治療方法。

4. ケラチノサイトの増殖を抑制することを特徴とする請求項3に記載の治療
15 方法。

図 1



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/09814

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.⁷ A61K31/59, A61P17/06, A61P43/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.⁷ A61K31/59, A61P17/06, A61P43/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN), CAOLD (STN), REGISTRY (STN), BIOSIS (STN), MEDLINE (STN), EMBASE (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 96/00074 A1 (BENGURION UNIVERSITY OF THE NEGEV, KOST Joseph, SHANY Shraga, LAMPRECHT Sergio, SEGAL Garman), 04 January, 1996 (04.01.96), Claims 11, 14 & AU 9529980 B	1, 2
A	JONES Glenville and CALVERLEY Martin J., 'A Dialogue on Analogues Newer Vitamin-D Drugs for Use in Bone Disease, Psoriasis, and Cancer' In: Trends in Endocrinology and Metabolism, Vol.4, No.9, 1993, pages 297 to 303	1, 2

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not

considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
09 October, 2003 (09.10.03)

Date of mailing of the international search report
04 November, 2003 (04.11.03)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/09814

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 3, 4

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claims 3, 4 pertain to methods for treatment of the human body by therapy and thus relates to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.

2. ☐ Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61K 31/59, A61P 17/06, A61P 43/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61K 31/59, A61P 17/06, A61P 43/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN), CAOLD (STN), REGISTRY (STN), BIOSIS (STN), MEDLINE (STN), EMBASE (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO 96/00074 A1 (BENGURION UNIVERSITY OF THE NEGEV, KOST Joseph, SHANY Shraga, LAMPRECHT Sergio, SEGAL Carmen) 1996.01.04, CLAIM 11, 14 & AU 9529980 B	1, 2
A	JONES Glenville and CALVERLEY Martin J., 'A Dialogue on Analogues Newer Vitamin-D Drugs for Use in Bone Disease, Psoriasis, and Cancer' In: Trends in Endocrinology and Metabolism, Vol. 4, No. 9, 1993, p. 297-303	1, 2

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

09.10.03

国際調査報告の発送日

04.11.03

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

大久保 元浩

印

4C 3336

電話番号 03-3581-1101 内線 3450

第I欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項(PCT17条(2)(a))の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 3, 4 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
請求の範囲3, 4は、いずれも治療による人体の処置方法に関するものであって、PCT第17条(2)(a)(i)及びPCT規則39.1(iv)の規定により、この国際調査機関が国際調査を行うことを要しない対象に係るものである。
2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第II欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。